(19)日本国特許庁 (JP)

# (12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特爾平7-215934 (43) 公開日 平成7年(1995) 8月15日

(51) lot.CL\* 総界[6][日 产内修理器号 PI 技術表示條所 C 0 7 D 209/00 A61K 31/40 ACD 31/415 ABF 31/435 ABE 8237-4C C 0 7 D 209/ 00 審查辦求 有 請求項の数10 FD (全 22 頁) 総終頁に続く

(21)出職番号 特额平4-286645

(22) (1) (2) 平成4年(1992) 9月30日

(31) 優先機主導祭科 768123 (32) 優先日 1991年9月30日 (33) 優先補主要国 米園 (US)

(71) 出線人 391030848

メルク フロスト カナダ インコーボレ -テッド MERCK FROSST CKANAD A INCORPORATED

カナダ圏 ケベック、シティ オブ カー クランド、トランスーカナダ ハイウェイ 16711

(74)代理人 弁理士 川口 義績 (外2名)

最終質に続く

(54) 「発明の名称] ロイコトリエン生合成の監察物質としての(ピサイクリックーアザアリールメトキシ)インドー 36

(57) 【[摩約]]

(修正符)

【構成】 下記式 [

Het-
$$x^4$$
 $R^4$ 
 $CCR^{11}R^{11}$ )<sub>n</sub>- $Y_{mr}$ ( $CR^{11}R^{11}$ )<sub>p</sub>- $Q$ 

I

(式中、HetHATRIR2、ATHI~3個のN原 子を含む8~10日の二階式著香梅郷▽はそのN種化 糖、R1 ~R4 は水素、ハロゲンなど、R5 は水素、C 日 \* など、R \* は水素又はX \* --- R \* 、R \* :: は水素。 低級アルキルなど、X4はCH=CH、CH2-Y1な E. Y' tao, S, S (O) 2 RtCH2, Oth-CO # R+3 など、mは0又は1、nは0~3、pは0~3

を示す〕で表されるロイコトリエン生合成細密物質及び これを含む医薬組成物。

【効果】 上記化合物は抗端息薬、抗アレルギー薬、抗 炎症薬及び細胞保護薬として有用である。これらはま た、下痢、高血圧、アンギナ、血小板凝集、大脳性症 學、早産、自然流産、月経困難、偏頭痛の治療に行用で ある。

**[42] 作品类的器的的** [請求項1] 式1: 18411

$$\operatorname{Het} - \chi^4 = \underbrace{\begin{array}{c} \mathbb{R}^5 \\ \mathbb{R}^5 \\ \mathbb{R}^8 \\ \mathbb{R}^8 \\ \mathbb{R}^8 \\ \mathbb{R}^8 \end{array}}_{\mathbb{R}^8} + \left( \operatorname{CR}^{11} \mathbb{R}^{11} \right)_{n} - \chi_{\text{eff}} \left( \operatorname{CR}^{11} \mathbb{R}^{11} \right)_{p} - \mathcal{Q}_{\mathbb{R}^8} \\ \mathbb{R}^8 \\$$

I

子を含む8~10号の三環式質香族選またはそのN酸化 物: R3、R2、R3、R3及びR10 は動制に、水森、八口 ゲン、ベルハロ低級アルケニル、低級アルキル、低級ア ルケニル、低級アルキニル、一CFa、一CN、一N Oz. -Nz. -C (OH) RH RH, -COz RP, -- $SR^{H}$ , -S (O)  $R^{H}$ , -S (O)  $_{2}R^{H}$ ,  $_{3}$ (O) 7 NR B R B , -- OR B , -- NR B B B , -- NR 2 CONRIGRIS, -- CORIS, -- CONRIGRIS, # たは一(CII<sub>2</sub>) r R<sup>21</sup>; R<sup>4</sup>は水素、一CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、 -- C (O) H、X1-R5またはX2-R7; R5及びR8は 20 御別に、アルキル、アルケニル、・ (CH2) uPh (RIO) > # Chr. (CHr.) uTh (RIO) 2; R74-CF3またはR6; R8は水素またはX3-R3; R1の各 々は個別に、水素または低級アルキルを示すか、または 同一版素原子上の2つのRPが結合して版素原子数3~ 6のシクロアルキル環を形成し; R<sup>12</sup>は水素、低級アル キルまたは-CH2 RM ; RM は低級アルキルまたは-(CHr) TRA : RIGH-CP+ & FARIS : RIGH. 水素、一COR®、R®を示すか、または同一窒素線子 上の2つのB中が結合してO、SまたはNから選択され xo た2つ以下のヘテロ版子を含む似子数4~6の単環式物 素環を形成し;R当は水素、一CFs、低級アルキル、 低級アルケニル、低級アルキニルまたは… (CH2) r R21 : R17 th - (CHz) s - C (R18 R18) - (C Hz) s - R 15 または - C H: C O N R 15 R 15 : R 18 は水 素または低級アルキル:R3は、(a) 3~9億の核炭 器原子とN、SまたはOから選択された1つまたは2つ の核ヘチロ原子を含み裏表環基の環の各々が5~6原子 から形成された単環もしくは「環式複素環、または

(b) 以W-R\* ; R\*はアルキルまたは-COR\*; RAは1つまたは2つのRAはで的換されたフェニル: Rさは水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキ シ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフォニル、低 級アルキルカルボニル、-CF2、-CN、-NOzまた

(式中、HetはArR<sup>†</sup>R<sup>†</sup>: Arは、1~3個のN順 to は~N: R<sup>23</sup>はアルキル、シクロアルキルまたは楽機 式モノ複素環: R×は標準アミノ酸の現留機器を示すか または同じNに結合したR®とR\*!とが環化してプロリ ン残算を影成し;mはO支たは1;nはO~3;nはm が1のときに1~3: pはmが0のとぎに0~3: rは 0~2:s40~3:t40~2:o40~3:Wd O. Sahdnes : Xidoahdnes : Xido O, CRHRH, S, S (O) \* tats (O) x; X3 ta CO、CR<sup>II</sup> R<sup>II</sup>、S (O) zまたは結合; X<sup>I</sup>はCH= CH, CH2-Y1 \*\* \*\* Y1-CH2; Y td X1 \*\* \*\* tdt

X2; Y140, S, S (0) 2 # E & C H2; O & - C O 2R12 . CONHS (O) 2R18 . -NHS (O) 2R 11, -5 (O) : NHRB, -CONRB RB, -CO: RU, -CONR®RB, -CRESPOHEELIE もしくは2IIーテトラゾルー5ーイル)で示される化 合物または医薬として許容されるその基。

【請求項2】 式中のX\*がClb -- Y \*でありY\*がOで あることを特徴とする請求項1を記載の化合物または仮 薬として許容されるその場。

【請求項3】 式中のR:、R2、R2及びR4が水素:R 「がX2---R7; R7かR2; R8がR3; R5が水本生たは ハロゲン:mが0;nが1~3;nが20で0及びR®で 1: X2が6R9 RD またはS: X4がCH2-Y1; Y1 が () : 及び () が … C () : R は を 活す 清潔的 1 に 記載の 化 合物または医薬として許容されるその頃。

【請求項4】 式中のR1、R2、R3及びR1が水楽(R 5がX2...R?:R?がR\*:R\*がR\*:R\*が水準または ハロゲン:mが0:nが1~3;uがR\*で0かびR\*で 1 ; X\*\*\*CR\*\* R\*\* \*\*\*\* & S ; X\*\*\*\* C11; -- Y\* ; Y\* がひ: 及びひが1-日-または2日-テトラブル…5… 40 イルを示す請求項1に記載の化合物または※繁として許 容されるその地。

「請求項5】 代1a:

$$\mathbb{R}^{[\frac{N}{N}^2-N\epsilon-X^4-\sum_{i=1}^N\mathbb{R}^{\frac{N}{N}}}\mathbb{C}H^{2-\frac{N}{N}-\left(\mathbb{C}K_{i,j}K_{i,j}\right)^{\frac{N}{N}-\tilde{G}}}$$

Ta

(武功、	解換基]	ž.				[作3]	
	ξz	R3/R2	Ar	x4	*8	R <sup>8</sup>	Y-(CR <sup>13</sup> R <sup>11</sup> ) <sub>0</sub> -Q
							•

1	H/H	AY 4/42-3- 8W	CH <sub>2</sub> D	S t8u	CHZPS-4-C)	C(Ne) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
2	7-8e/8	1.8-ナッチリジン -でー	WCH20	5-t-8u	CH2Ph-4-COHe	C(Ne)2HHS(0)2Ph
3	4-013/1	イ ナノリンー8- イル	CHZS	rte	CHZPh-4-CT	C(Ne) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
4	H/H	1517952-5-1W	(Hu(H	5 - t - Bu	CH2Ph-3-CN	C(Pe)2C02H
s	H/H	インドリビング・イル	сн2сн	9tBu	CH, PK-3-CH	C(He)2CO2H
6	878	12-21-80 V-12-2-114	CH <sub>2</sub> O	COCH2-1-8	to CityPh-4-CF3	CH2C(Ne)20H
7	6-0374	1297 (1,2-2]-	CH20	52h -	CH2-3-Th-3-5(0)2Me	C(Me)2CONH2(D)2He
		ピッピンースーイル				
3	H/H	1.7- ナッチリジン ・2・バル	CHZS	5-t-80	CH2Ph-4-C1	C(He)2CO2H
9	H/H	とる ナッチリジン にっちん	CHZD	5184	CH2FK-4-C)	C(He)2CO2H
10	HVN	キノリン ユーイル	CK20	S Ł 8 v	CH2Ph-4-C1	C(He) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
33	H/H	4112 -4- 111	CH <sub>2</sub> G	5-t-Bu	CH2Ph-4-C1	C(He)2CO2H
12	H/H	キノキサリン ーマー イル	CH20	S-2-8u		C(He)2002H
13	H/H	1.8- ナンチリジン -2-12	CH <sub>2</sub> 0	5-t-80		C(Me) <sub>2</sub> c0 <sub>2</sub> H
14	я/к .	1897/13.2-27-	CH <sub>2</sub> 0	S18#		C(He),CO2H
		6152-2-100				
15	N/H	キノキサリン ~~・イル	CH <sub>2</sub> G	COCH <sub>2</sub> -t-Bu	CN2PN-4-CI	C(He)2002H
3.5	10/1	キノキサリン・2-、イル	CH <sub>2</sub> 0	He .		CIH+12CO2H

を示す)で示される誘家項1に記載の化合物。 【記訳項目】 治療有効中の誘求項1に記載の化合物と 医碱として許容される排体とを含むことを特徴とする医 受割成物。

3

【蔬菜項 7】 更に、非ステロイド系抗效症薬、末梢 縮薬、シクロオキシゲナーと観貨物質、ロイコトリエン お抗物質、ロイコトリエン生会成別に物質、旧:2一受容 株括抗物質、カビスタミン何、プロスタグランジン拮抗 物質、トロンボキサン結抗物質、トロンボキサンシンテ ターゼ紀下物質及びACF結抗物質から成るグループか ら選択された有効量の調と有効成分を含むことを経費と する話求符名によばの医薬療は敷加。

【臨業項名】 有効量の請求項1 に記載の化合物をヒト 以外の哺乳動物に投与することからなる哺乳動物体内で のSRS・A実たはロイコトリエンの合成、作用または 遊離の防止方法。

【請求項9】 治療行効量の請求項1に記載の化行物を ヒト以外の要治療哺乳動物に投与することからなる哺乳 動物の哺卵治療情乳動物に投与することからなる哺乳 【請求項10】 治療有効量の請求項1に配級の化合物 布ヒト以外の契治誘幅乳動物に投与することからなる幅 乳動物の炎症性眼病治療方法。

#### 【発明の詳細な説明】 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ロイコトリエン生合成の取出物質活性を有する化合物、これちの化合物の製造 方法、これちの化合物を輸乳類(特にヒト)に使用する ための方法及び茨桑製剤に関する。 【6902】

【後来の技術】 映州特許由額第166,591列及び第275,667刊は、プロスタグランジン結決物資活管 及びロイエトリエン生合版の創業物質活性を失を有する一連のインドールペースの一連の化合物を明示している。 映州統治第181,568列及び第200,101号は、2つの野養核を有する一級の化合物を明示し、これらの化合物がリボキンゲナーと開発物質活性を行するにとを記載している。 欧州特許第279、263刊は、リホキンゲナーと関係物質活性を存するとアトル最、ベ

ンゾフラン額及びペンゾチオフェン額を開示している。 米国特許質4,629,733号は、抗血栓性を有しホス ホジェステラーゼ及び腫瘍症移の双方を耽害する新規な インドリノン樹を開示している。キノリルインドール動 の化学的製造に関してはSheinkman値によって Chem.Ab., Vol. 67, 54017 (196 7) に記載されているか、この文献はこれらの化合物の 用途に関しては言及していない。Biniecki他に \$\$Chem.Ab, Vol.98, 197936 (1 983) に所収の論文、Pakula他によるChe m.Ab., Vol.105, 190835 (1986) に所収の論文,及び與目特許第1,228,848号限細 書は、インドールー3-酢酸の多数のN-アシル誘導体 が抗災症薬として有望であることを記載している。

[0003] 欧州特許第419 049号 (1991年 3月27日) は、(キノリンー2ーイルメトキシ) イン ドールがロイコトリエン生合成の維持物質であると教示 している..

#### (00004)

【毎別の複要】本等明は、ロイコトリエン集合成の顕著 26 物質活性を有する化合物、これらの化合物の製造方法。 これらの化合物を哺乳類(特にヒト)に使用するための 方法及び医療製剤に関する。

【0005】本発明化合物は、ロイコトリエン生合成の 別告物質活性を有するため、抗陽乳薬、粒アレルギー ※、抗炎症薬として有用であり、また、アレルギー性縁 炎及び特性気管支炎の治療、萎縮及びアトピー性皮膚炎 のような皮膚疾患の軽減に有用である。これらの化合物 はまた、小血管及び血管系にロイコトリエンが与える病

理作用、例えばアンギナまたは内毒素ショックを生じる ような作用を刷書するために有用である。本発明化合物 はまた、アレルギー性紡締歩のような炎症性及びアレル ギー性服病の治療に有用である。化合物はまた、細胞保 護薬としても有用であり、偏頭痛の治療にも有用であ

【0006】本発明化合物は、びらん性胃炎、びらん性 食道炎、炎症性脳疾患、エタノールに誘発される出血性 びらん、肝性場血、肝臓、膵臓、腎臓もしくは心筋組織

10 の毒物に誘発される蜂蜜または壊死、CC1+及びD--ガラクトサミンのような肝細胞毒物によって生じた肝実 質障害、虚血性質不全、疾患に誘発される肝障害、肝汁 塩に誘発される経験または胃の胸害、外傷またはストレ スに誘発される細胞障害、グリセロールに誘発される腎 不全、のような哺乳類 (特にヒト) の額的状態の治療虫 たは予防に有用でれる。

[0007] 本発明化合物は、5-HPETE、5-H ETE及びロイコトリエンのようなアラキドン酸の5--リポキシゲナーゼ代謝廃物の生合成を別害する物質であ る。ロイコトリエンBi、Ci、Di及びEiは、喘息、乾 糖、疼痛、微瘍及び全身性アナフィラキシーのような種 々の病的状態に関与することが知られている。従って、 これらの化合物の生合成を阻害すると、上記及びその他 のロイコトリエン関連の病的状態が緩和されるである 3.

[8000] 【詳細な謎の】本発明は、式1: [00009] [(k4]

Het - 
$$x^4$$
  $(CR^{11}R^{11})_{\pi} - X_{m} (CR^{11}R^{11})_{\mathfrak{p}} - Q$ 

f式中、HetはArR<sup>t</sup>R<sup>t</sup>; Arは、1~3個のN額 子を含む8~10世の二環式芳香族曙またはそのN酸化 物: R1、R2、R3、R4及びR10は個別に、水素。ハロ ゲン、ベルハロ低級アルケニル、低級アルキル、低級ア ルケニル、低級アルキニル、一CFs、一CN、一N Os. -Na. -t. (OH) RURU, -CO-RE. - $SR^{14}$ , -S (O)  $R^{14}$ , -S (O)  $_{2}R^{14}$ , -S(O) 2 N R 15 R 15 , - O R 15 , - N R 15 R 15 , - N R HCONRERS, -CORS, -CONRERS, # たは一(Cllz) (Rf は永蒸、一CHs、CFs、 - C (()) II、X1-R1またはX2-R1:R1及びR3は 儀別に、アルキル、アルケニル、一(CH2) aPb (R<sup>10</sup>) \*\* 定在は一 (CH\*) a T b (R<sup>10</sup>) \* : 自/は一 CF;またはR<sup>5</sup>: R<sup>8</sup>は水本またはX<sup>3</sup>-R<sup>3</sup>: R<sup>11</sup>の名 々は個別に、水素または低級アルキルを示すか、または to から形成された単環もしくは「環式複素環、または

同一炭素原子上の2つのR Pが結合して炭素原子数3~ 6のシクロアルキル環を形成し; R !! は水素、低級アル キルまたは--CH2R21 : R33 は低級アルキルまたは---(CH2) r R21; R14 は-CF3 またはR13; R15 は、

水素、-COR<sup>18</sup>、R<sup>18</sup> を示すか、または同一端素原子 上の2つのRFが綜合してO、SまたはNから選択され た2つ以下のヘテロ統子を含む原子数4~6の単環式複 表類を形成し; Rin は水素、一UFa、低級アルキル、 低級アルケニル、低級アルキニルまたはー(CIIz)r R55 ; R17 th -- (CH2) s -- C (R16 R36) -- (C Hz) s-R\*\* # ts - CH2 CONR\* R\*\* ; R\* UK 業または低級アルキル; R は、(a) 3~9億の核炭 素原子とN、5またはOから選択された1つまたは2つ の核ペテロ原子を含み複素環基の環の各々が5~5原子

(b) 基W-R等; R※はアルキルまたは-COR2; Rn は1つまたは2つのRa 基で置換されたフェニル: R単は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキ シ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフォニル、低 級アルキルカルボニル、-CFs、-CN、-NOzまた は…Ns: R23 はアルキル、シクロアルキルまたは単環 式モノ複素環; R2 は標準アミノ酸の残留構造を示すか または同じNに結合したR®とR™とが環化してプロリ ン残場を形成し; mは0または1; nは0~3; pはm が1のときに1~3;pはmが0のときに0~3;rは 10 0-2;840-3;t40-2;u40-3;W4 O. Sahking : X' to ahking : X' to C O, CRURU, S, S (O) attitS (O) a: X'ik CO、CRIRI, S (O) x 未たは結合; X\*はCH == CII, CHz-Y' # たはY'-- CHz; Y はX' # たは X2; Y14O, S, S (O) z#tktCIL; Qtt-CO IRD. -CONHS (G)>RB. -NHS (G)>R ", -S (O) 2NHR", -CONR 5 R'5, -CO2 RIT. - CONRIBRIA, - CRITRII Oli acttili -- もしくは2日 -- テトラゾル -- 5 -- イルトで示される新 20 規な化合物または医薬として許容されるその塩を提供す Z.,

【ロロ10】式1の化合物の好ましい具体倒は、式中の X\*がCHo~Y\*でありY\*がOであり、残りの網機基が 式工と同義である化合物である。

[0011]式Iの化合物の間の好楽しい例は、孔中の R1、R1、R3及びR4が水本; R4がX2---R1; R7がR \*: R\*がR\*; R\*\* が水系またはハロゲン; mが0; p が1~3;uがR\*でO及びR\*で1;X\*がCR\*\*R\*\* またはS:X\*がしH:--Y:;Y:がO;及びOが--CO 30 » R P または 1 ··· 日もしくは 2 日 ··· テトラブルー 5 ーイ ルを示し、残りの階換稿が式1と掲載の化合物または例 薬として許容されるその場である。

[0012] 定%

以下の終号を以下の意味で使用した:

Me=メチル

Bnmベンジル

Ph=フェニル

BIBAL…Nm水素化ジイソプチルアルミニウム

HMPA=ヘキサメチルリン酸トリアミド KHMDS=カリウムヘキサメチルジシラジド

1-Bu=teri-プチル

1-- Pr =イソプロビル

c-Cilin =シクロペキシル

CーPィーシクロプロピル

cーニンクロ Armアセチル

T2 ~ 1 H - または2 H - テトラブル-5-イル

cーCsHs シタロペンチル

下 5 2 一または3 ーチエニル

1-Ad=1-アダマンチル NRS=N-プロモスクシンイミド

NCS=N-クロロスクシンイミド。

【0013】アルキル、アルケニル及びアルキニルは、 直鎖状、分枝状及び環式構造及びその組み合わせを包含 する.

【0014】「アルキル」なる用語は、「低級アルキ ル」を意味し、炭素原子数20以下の炭素プラグメント も包含する。アルキル基の例は、オクチル、ノニル、ノ ルボルニル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テト ラデシル、ベンタデシル、エイコシル、3 7 -- ジェチ ルー2,2ージメチルー4ープロピルノニル、シクロド デシル アダマンチルなどである。

【0015】「低級アルキル」なる用語は、炭素原子数 1~7のアルキル基を意味する。低級アルキル基の例 は、メチル、エチル、プロビル、イソプロビル、ブチ ル、sec--及びieri--ブチル、ベンチル、ハキシ ル。ヘプチル、シクロプロピル、シクロプチル、シクロ ペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2…メチ ルシクロプロピル、シクロプロピルメチルなどである。 【0016】「シクロアルキル」なる用語は、炭素組子 数3~7の現化水素環を意味する。シクロアルキル基の 棚は、シクロプロピル、シクロベンチル、シクロペプチ ル、などである。

【0017】「低級アルケニル」なる用語は、炭素原子 数2~7のアルケニル基を意味する。低級アルケニル基 の例は、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニ ル、ヘキセニル、ヘプテニル、シクロプロベニル、シク ロプテニル、シクロペンテニル、シクロペキセニル、1 ープロペニル、2ープテニル、2ーメチルー2ープテニ ル、などである。

【0018】「低級アルキニル」なる用語は、炭素原子 物ツーフのアルキニル基を意味する。低級アルキニルは の例は、エチニル、プロパルギル、3-メテル…1-ペ ンチニル、2一ヘプチニル、などである。

【0019】「低級アルコキシ」なる出語は、炭素原子 数1~7の直鎖状、分枝状また環式構造のアルコキシ草 を意味する。低級アルコキシ鳥の例は、メトキシ、エト キシ、プロポキン、イソプロポキシ、シクロプロポキ 40 シ、シクロヘキシルオキシである。

【0020】「低級アルキルチオ」なる用語は、炭素原 子数1~7の直路状、分枝状または環代構造のアルキル チオ基を意味する。低級アルキルチオ基の例は、メチル チオ、プロビルチオ、イソプロビルチオ、シクロヘブチ ルチオ、などである。例えばプロビルチオ基は一SC目 2 CH2 CH5 で水される。

【0021】Rでの定義に使用された「単環式モノ構素 選!なる用語は、穏中にN、SまたはOから選択された ペテロボデを1つだけ合わる~7台の単環基を登映す no る。その例は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオ フェン、ピロリジン、ピベリジン、テトラとドロビラン、などである。

【0022】R等の定義に使用された「甲霉素たは「塩 式機素質」なる用品は、2.5ージオキソー1ーピロリ プロル、(3-ビリジニルカルモル)アミノ、1.3 ージヒドロー1、3ージオキソー2Hーイソインドルー 2ーイル、1.3ージヒドロー2Hーイソインドルー 2ーイル、2.4ーイミダソリンジオン・1ーイル、2.6 ーピペリジンジオン・1ーイル、2ーイミダソリル、2 ーオキソー1、3ージをキソレン・4 イル、ピペリジ ン・1ーイル、モルフィリン・1ーイル、ピペラジンー 1ーイル、をどを意味する。

【0.0.2.8】「Ar」の定義に使用された『)〜3 例の N窓子を含む8〜1014の二歳式が青焼原及びそのN機 化物」なる用線は、インドール、インドリジン、インダ ゾール、パンズイミダゾール、イミダゾ(1、2〜6) ピリジン、イミダゾ(5、4〜c) ピリジン、ピロロ

[3.2-b] ピリジン、イソキノリン、3、4、5、6、7または8-キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキリン、1.8-ナフチリジン、ピリド〔2.3-b] ピラジン、などを包含する。

【0024】任意の複素環の結合点は環の任意の自由原 子舗の部位である。

【60251 標準字ミノ機なる用品は、アラエン、アス パラギン、アスパラギン機、アルギエン、システイン、 パルタミン機、グルタミン、グリンン、ヒステイン、 ソロイシン、ロイシン、リシン、メチオエン、フェエル アラエン、プロリン、セリン、トレオエン、トリプトワ アン、チロシン及びパリンなどのアミノ機を含めて使用 する。(F.H.C.Cr」にな、Symposium of the Society for Experi のental Biology、1958 (12) p. 140季即

【0.0.2.6】  $R^{+}$ 及び  $R^{2}$ が  $\Lambda$  r の任意の自由位置に存在 し得ることが理解されよう。

【6027】Ph(R<sup>in</sup>) z及びTh(R<sup>in</sup>) zなる用語は、2つのR<sup>in</sup> 関換序で置換されたフェニルまたはチエニル基を示す。

[0028] ハロゲンはド、C1、Br 及び1を含む。 [0029] 特定介 中の関機様(例えばR1、R2、A B、Ph (P性) x、など) の定義はいずれも、分子中 の他の場所の定義から独立している。従って、一NR<sup>©</sup> R<sup>P</sup> 材NHH。一NHCは15、などを示

【0030】2つのR中がNを介して結合したときに形成された単環式程表環の例は、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、チアモルフォリン、ピペラジン、及びNーメチルピペラジンである。

【10031】Qのプロドラックユステル (触えばQ C OrRFの場合) は、Saarite、J.Med.Che so

m、21、No 8、746~753 (1978)、S a kamo i o機、Chem.Pharm.Bull、 32、No 6、2241~2248 (1984) 及び Bundgaard他、I.Med.Chem、30、 No 3、451~454 (1987) によって記載されているようなエステルを包含する。

[0032] 本別職用申に記載の化合物のいてつかは、 1つ以上の非対略中心を含み、従って、ジアステレオマ 一及び光学異性体を形成し役ぶ。本理別は、可能なこれ らのジアステレオマー及びそれらのラセミ体、分割され た純粋な形態の頻像異性体、依葉として落客されるその 毎をすべて代することを理解されたい。

【0033】本発明の跨紫網域物は、有効成分として式 1の化合物または医薬として許容されるその塩を含有 し、更に、医薬として許容される担体、及び任意にその 他の治療成分を含有し得る。「医療として許容される 塩」なる用語は、無機塩基及び有機塩基を含む医薬とし て許容される無毒の塩味から調製された塩を意味する。 無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニ ウム、カルシウム、鰯、第二鉄、第一鉄、リチウム、マ グネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、 ナトリウム、亜鉛、などの塩である。特に好ましい塩 は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウ ム、ナトリウム塩である。※薬として許容される無毒の 有機塩基から誘導される塩の機は、第一、第二及び第三 アミン、犬然置換アミンを含む置換アミン、環状アミ ン、及び塩基性イオン交換機能の塩を包含し、樹えば、 アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N.NI… ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 -- ジ エチルアミノエタノ…ル、2--ジメチアミノエタノ… ル、エタノールアミン、エチレンジアミン、Nーエチル モルフォリン、N-エチルピペリジン、ダルカミン、ダ ルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrab amine)、イソプロピルアミン、リシン、メチルグ ルカミン、モルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、ポ リアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、ト りエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミ ン、トロメタミン、などの塩である。

【0034】本海神住冷物が塩塩性のとで、無機及む有 機の酸を含む停業として背容される無毒の増から塩を飯 製し引る。このような他の例は、脊髄、ベンゼンスルホン 低、安息清飲、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エ タンスルホン酸、フマル酸、グルコン能、グルウミン 酸、災化水毒酸、塩酸、イセテオン酸、乳砂、マレイン 酸、 切ンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン 酸、 硝酸、バモ酸(piamoic acid)、バント テン酸、リン類、コハク酸、硫酸、熱情級、pi-hルエ ンスルホン酸、などである。特に対ましい機は、クエン 酸、災化水毒酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び 1番/前部である。 【0035】治療方法に関する以下の記載において、 「式1の化合物」なる表現が、撲薬として許容されるそ

の場を包含することを理解されたい。

[0636] 式1の北合物は、ロイコトリエンの生合成を開営する能力を有するので、ヒト患者に初いてロイコトリエンによって誘発される症状を阻害するために有用である。哺業類におけるこのようなロイコトリエン生合成の別決は、本管明の化合物及び次築組成物が、哺乳数、特にヒトは対いて;(1) 確認のようを発地を含む呼吸解析。(2) アレルギー性関節炎、接触玻璃炎、ア 10 レルギー性制限炎、などのようなアレルギー及びアレルギー及びアレルギーとはが、(3) 関節波ませば返亡情期疾状のような炎症、(4) 準痛、(5) 乾軽、などの皮膚症状、(6) アンギナ、内毒素ショック、などのような心血管症状、及び(7) 突旋学的または化学的(シクロスポリン(c、ソこ108月の11)) 交換別によって満発された離血によって生じる腎不全の治療、予防または襲却に看用であること、また、化合物が削脂保護薬であることを示す。

【0037】化合物の細胞保護活性は、動物及びヒトの 20 双刀において、強い場際物の有害作用、網えばアスピリンまたはインドメタシンの消傷感発作用に対する円限粘膜の創作機化として観察される。骨脂管に対する非ステロイド系抗炎症薬の作用をかなり解滅することに加えて、動物点等では、細胞保護化合物が、強機、強丸以、エタノール、流磁塩溶液、などの軽に投与によって誘発される胃温程を防止することが新明された。

【0038】 細胞保護能力を測定するために2つのアッセイを使用し付る。これちのアッセイは、(4)エタノ 一ル流行無限アッセイ及び(B)インドメタシン議発流 so 編アッセイであり、いずれも機用特許第140,684 引に記載されている。

【0.0.3.9】 予防または治療目的で使用される式上の化 合物の薬用量は勿論、治療すべき症状の重度、式1の化 合物の糊類、及びその投与経路に従って異なる。また、 個々の患者の年齢、体重及び応答によって異なる。抗機 恩、抗アレルギーまたは抗炎症の目的、概して細胞保護 以外の目的で使用する場合には一般に、哺乳類の体型1 kgあたり約9.001mg~約100mg、好ましく はO.Olmg~約10mgの範囲、極めて好ましくは ().1~1mgの範囲の薬用量を1[]1回投与するかま たは1日数回に分割して投与する。また、いくつかの症 例ではこれらの範囲外の薬用量の使用が必要であるう。 【0040】組成物を静脈内接与によって使用する場合 には、揺離泉、抗炎症または抗アレルギーのための適当 な日川量は、体重1kgあたり式1の化合物約9.00 1mg~約25mg (好ましくは0.01mg~約1m g) であり、細胞保護のための適当な日相量は、体重1 k a あたり式1の化合物的の 1 mg一約100 mg (好ましくは約1mg~約100mg、より好ましくは so 約1mg~約10mg) である。

【0041】終、簡単係を使用する場合には、初端息、 林炎症または抗アレルギー用の適当な日用量は、体張1 kgあたり入1の化合物的0.01mg~約10mg、好ましては約0.1mg~約10mgであり、細膜 機能用の適当な日用量は、休重、kgあたり式1の化合 物約0.1mg~約10mg(好ましては約1mg~ 約100mg、より好ましくは約10mg~約100mg)である。

【0042】眼病の治療に使用するためには、許容される眼藻を方中に式10兆合物を0.001~1重量%合行する溶液和または騰溫液剤の形態の点限製剂を用いるたとい。

【0043】無極極減差として使用するとまの式1の代 合物の止線な使用機は、特に、投与の目的が損傷剥離の 治療であるかまたは野来の間偏か予防であるか、損傷靭 放がどの拝のものであるか(個果は胃温度機能所及である か、などの暖間を充せされる。持束の措備を予防するた かに式1の化合物を使用する場合には例えば、式1の化 合物を、式1の化合物と使用しな行れば細胞構築生化 るような非ステロイド系抗炎症薬(NSA1D)、例え ばインドメタンンと併用する。このような用途では八寸 の化合物を、NSA1D投方の確認の分配を投与する。 がままりたは、NSA1Dなりの確認の分配を提供する。 がままりたは、NSA1Dなりも前に投与するかまた は同時に(倒えば対け性制形(この由)inalion dosage form が、投与するかまた は同時に(倒えば対け性制形(この由)inalion dosage form が、投与するかまた

【6044】 (如熱則40の本理用化合物を動物、約124 トに与えるために適当な投与経路を使用し得る。例2 は、終11、虞縣、局所、非終11、定原、呼吸器、鼻孔、 などの経路を使用し得る。適当な利形は、総別、トロー 手刑、分散液剂、振源線合用、溶液線は、かプセル利、クリ ム別、検対別、エアジール別、などである。

【0045】本発明の快楽組成物は、行効成分として式 「の化作物または医薬として計算されるその塩を合有 し、更に、映楽として許容される当体及び任意にその他 の治療用政分を含有し得る。「医薬として許容される 塩」なる川消は、無機の延延または機及び行機の環境ま たは機を全む保証として許容もれる無再の地場または機 から顕彰される塩を意味まる。

【6046】東板物は、総1、戸間、局室、非総1(皮)、筋肉肉及び静脈内を含さ)。点限(原料)、呼吸器(角孔皮与に適した新成物を含さ)。特りな解析に最適の経路は、治療すべき成態の経数及び容離、活性成分の極端に基づく。結成物は、単位制能(nnildosage form)として結成的なのが便利であり、製象業界で公知の方法のいずれかによって調製され得る。

【0047】吸入投与のためには、本発明化合物を。加 症パックまたはネプライザーからエアゾール唯縁細の形 原で別用でせるのか使用である。また、化合物を配合可能な粉末として送達してもよく、粉末組成物を吹入粉末 の吸入器によって吸入させてもよい。吸入投りに適した 好ましい遠途系は、計量された美用星を吸入させる(M D 1) エアゾールであり、プルオロカーボンまたは規化 水市のような適当なプロペラント中に化合物 1 が配合された影響機 または溶液から成る。

【0048】 脳所投与に適した化台物1の製剤は、放適 技譜デバイス、エアソール、クリーム剤、飲膏、ローション、散布剤、などである。

【0049】実際の使用では、慣用の医薬配合技術に従 って、行効成分である式1の化合物を医薬担体と均質器 合させる。担体は、経口または非経口(静注を含む)な どの投与に望ましい製剤の形態に応じて、種々の材料か ら選択し得る。経口削形の組成物を翻製するとき、例え ば疑縮液剤、エリキシル部、溶液剤のような経口毒体製 利の場合には、常用の医薬収体のいずれか、例えば水。 グリコール、油、アルコール、杏料、保存料、着色料な どを任意に使用し、例えば散制、カプセル制定たは総制 のような経口組体製剤の場合には、緩粉、糖、微結晶セ 20 ルロース、希釈剤、造粒剤、潜沢剤、結合剤、崩壊剤な どを任意に使用し得る。液体製剤よりも固体終口製剤の ほうか好ましい。錠剤及びカプセル剤は、投与が容易で あるという理由で、最も使利な経口用の単位削形であ り、この場合には関心かに固体医薬相体を使用する。所 望の場合には、水性または非水性の標準技術によって鍵 潮をコーティングしてもよい。

【0050】上記のごとき常用の卵形だけでなく、式1 の化合物はまた、米国特許第3.845.770号、第 3,918,899以第3,536,809以第3,5 98,123号、第3,630,200号及び第4,00 8 719時に記録されたような器額が出手級及び/主 たはデリバリーデバイスによって投与されてもよい。 【0051】経口投与に適した本ி明の医凝組或物は、 各々が所定量の有効成分を含有するカプセル制、カシェ 削または錠剤のような不連続単位の形態で提供されても よく、または、粉末もしくは颗粒の形態で提供されても よく、または、水性もしくは非水性液体中の懸濁液もし くは溶液、水中油型エマルジョンもしくは油中水型液体 エマルジョンの影繁で提供されてもよい。このような組 40 遺物は、任意の製装方法で満襲できるが、すべての方法 は、1種以上の所要成分を構成する指体と有効成分とを 会合させるステップを含む。概して、有効成分を液体抑 体または微粉砕偽体担体またはその双方と均等員つ均衡 に混合し、次いで必要に応じて生成物を所望の形態に形 成することによって組成物を調製する。例えば、貧額 は、任敵に1種以上の補助成分と共に圧縮または成形す ることによって満製する。圧縮齢剤は、結合剤、溶沢 初. 不活性希釈剤、鼻血活性剤または分散剤と任意に混 会した粉末または難粒のような自由液動形態の存効減分 sn

を適当な機械で圧縮することによって測要する。成形総 相は、不活性液体を報酬で温潤させた粉末状化合物の混 合物を適当な機械で成形することによって減剰する。好 ましくは、整制の各々が、約2.5mg~約500mg の相効成分を含有し、カシェ対象とはカプナル利の各々 が約2.5mg~約500mgの有効成分を含有する。 【0052】式1の化合物の医薬剤形の代表例を以下に ます:

往射用整綱液剤(I.M.)	mg/	mL
式Ⅰの化合物	1 (	)
メチルセルロース		5.0
Tween 80	(	1.5
ベンジルアルコール	5	3.0
ペンズアルコニウムクロリト	2	1.0
注射用水 総計	ដែរសេរ	. \$. °C
館相	100.6	3/能
式Iの化合物	2 :	ō
微結晶セルロース	415	i .
プロピドン	1 /	1.0
プレゼラチン化澱粉	4 5	3.5
ステアリン酸マグネシウム		2.5
	5 0 0	)
カプセル無	m	<b>ミ</b> /カプセル
式1の化合物	2 8	ĝ.
ラクトース粉末	573	3.5
ステアリン酸マグネシウム		1.5
	608	)
エアゾール剤		/缶
式Iの化合物		24mg
レシチン、NP液体機能物		1.2mg
トリクロロフルオロメタン、	NP	4.025gm
ジクロロジフルオロメタン、	NF	12.15gm

次1の化合物に加えて、本代側の医薬料設物は少に、シ クロオキシケテーゼ附言物質、非ステロイド抗疫診察 (NSAID)、ソメビラックジフルにサルのような来 精験需薬などの別の有効成分を含有し得る。 ま1の化合 物と第二有効成分との電量比は、各成分の有効無用量次 がで異なる。 製には、各項を有効薬用目で使用す る。従って、例えば式1の化合物をNSAIDと作用す るとさは、式1の化合物材NSAIDの電量比は、報 約1000-1一秒1:1000、好ましく以約20

0:1~約1:200の顧問であろう。全体としては式 1の化合物と別の行効成分とを上定範則内で組合わせ、 どの場合にも各有効成分を有効薬用量で使用する。

【0053】NSAIDは5グループに分類できる:

- (1) プロピオン酸誘導体;
- (2) 酢酸誘導体;

(3) フェナミン酸 (fenamic acid) 誘導 体・

so (4) オキシカム (oxicam);

または奴襲として許容されるその類。 【0.0.5.4】 使用できるプロピオン砂鉄機体の棚は、ア

15

ルミノブロフェン、ペノキサプロフェン、ブクロキシッ ク酸、カルブロフェン、フェンプフェン、フェノブロフ ェン、フルブロフェン、フルルビブロフェン、イブプロ フェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロブロ フェン、ナブロキセン、オキサブロジン、ビルブロフェ ン、ブラノブロフェン。スプロフェン、チアプロフェン 酸、チオキサブロフェンである。間様の鎖縮作用及び抗 19 治症作用を行する機能的に近縁のプロピオン種議職体は、 このグループに包含される。

【0055】従って本文で定義した「プロピオン酸誘導 休!なる用語は、典型的には職系、好ましくは芳香族環 系に直接またはカルボニル官能基を介して結合された厳 網-CH(CH<sub>3</sub>) COOHまた-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH 基(これらは任意に次英として許容される場の形態、例 表ば-CH(CH2)COONa\*または-CH2CH2 COO Na: でもよい) からする非麻酔性糖経際/非ス テロイド系術器は基を登録する。

【0056】使用できる酢酸誘導体の例は、インドメタ シン(これは好ましいNSATDである)、アセメタシ ン、アルクロフェナック、クリダナック、ジクロフェナ ック、フェンクロフェナック、フェンクロジック酸、フ エンチアザック、フロフェナック、イブフェナック、イ ソキセパック、オキシピナック、スリンダック、チオゼ ナック、トルメチン、ジドメタシン及びゾメビラックで ある。誘機の網絡作用及び抗炎症作用を有する構造的に 近縁の)作権誘導体もこのグループに、包含される。

【0057】従って、本文中に定義した「酢糖沸燥体」 なる川豚は、血物的には悶茶、好楽しくは資香爆または 芳香族梅葉環系に直接結合された故籍一CH5 COOH 具(任意に医薬として許容される場例えば…CH2CO () Na・の形飾でもよい) を有する非麻酔製鋼溶薬/非 ステロイド系抗炎症薬を意味する。

【0058】使用し得るフェナミン酸誘導体は、フルフ ェナミン機、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、ニ フルミン機及びトルフェナミン酸である。同様の網絡作 用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のフェナミン酸 誘導体もこのグループに包含される。

【0059】従って、本文中に定義した「フェナミン 爾」議選依は、基本構造:

[0060]

K651

が一COO Na®のような疾薬として許容される塩の形 施を有し得る非麻酔性網縮薬/非ステロイド系抗炎症薬 である。

【0061】使用できるピフェニルカルボン物誘導体 は、ジフルニザル及びフルフェニザルである。同様の劉 編作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のピフェニ ルカルボン酸誘導体もこのグループに包含される。

[0062] 従って、本文中に定義した「ピフェニルカ ルボン微誘収体:は、基本構造:

[0063] [46]

を行しており、種々の資物基を含み、必然一COO目基 が一COO Na\*のような疾薬として許容される塩の形 能を有し得る非政酔性鎮密薬/北ステロイド系抗光症薬 20 である。

【0064】本党制で使用できるオキシカムは、イソキ シカム、ピロキシカム、スドキシカム、テノキシカムで ある。河様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に 近縁のオキシカムはこのグループに包含される。

【0085】従って、本文中に定義される「オキシカ ム:は、一般式: [0066]

[化7]

(水市、Rはアリールまたはヘテロアリール機器)で示 される非磁熱製能経療が行くまたは建ステロイド系統形 寝寒である.

【0067】使用し得るNSAIDの測の例を以下に示 す:アンフェナックナトリウム、アミノブロフェン、ア ニトラザフェン、アントラフェニン、アウラノフィン、 ペンダザックリシネート、ベンジダエン、ベブロジン、 ブロベラモール、ブフェゾラック、シンメタシン、シベ ロケアゾン、クロキシメート、ダジダミン、デボキサメ ット、デルメタシン、デトミジン、デキシンドロプロツ ェン、ジアセレイン、ジフィサラミン、ジフェンピラミ ド、エモルファゾン、エンフェナミン酸、エノリカム、 エビリゾール。エテルサラート、エトドラック、エトフ ェナマート、ファネチゾールメシラート、フェンクロラ ック、フェンドザール、フェンフルミゾール、フェブラ ゾン、フロクタフェニン、フルニキシン、フルノキサブ を有しており、種々の讚羨基を含み、遊離-COO科基 ss ロフェン、フルプロクアゾン、フォビルトリン、フォス

フォザール、フルクロプロフェン、 のルカスタシン、 グ アイメザール、イブプロキサム、イソフェゾラック、 イ ソニキシス、イソプロフェン、イソキシカム、レフェタ ミンHC1、レフルノミド、ロフェミゾール、ロナゾラ ックカルシウ土、ロチファゾール、ロキソブロフェン・ リシンクロニキシナート、メクロフェナマートナトリウ ム、メセクラゾン、ナブメトン、ニクチンドール、ニメ スリド、オル・ジーキン、メキサメタシン、オキサバドール、ペリンキウルシドンロート・ビメプロフェン、ビメ タシン、ピブロキセン、ビラブラック、ビルフェニド ン、プログルメタシンマレエート、プロクアゾン、ビリ ドキシフロフェン、スドキシカム、タルメタシン、タル ニフルマート、デノキシカム、チアゾリノブタゾン、チ エラビンB、エアラミドル・チメ ガジン、トルバドール、トリプタミド及びエフェナマー

10068]使用し得合いSAIDを製造会社の製品系 特(Pharmaprojects製造)で以下に示 ギ:480156S、AA861、AD1590、AF P802、AFP860、A177B、AP504、A U8001、BPPC、BW540C、CHINOIN 127、CN100、EB382、EL508、F1 044、GV365B、ITF182、KCNTE16 090、KME4、LA2851、MR714、MR8 97、MY309、ON03144、PR823、PV 102、PV108、P830、KS2131、SCR 152、SH440、SIR133、SPAS510、 SQ27239、ST281、SY6001、TA6 0、TAI—901(4ーペンゾイル・1ーインダンカルボン開)、TVX2706、U60257、UR23

【0069】緩後に、同じく使用可能なNSAIDとして、サリチル酸塩、物にアセチルサリチル酸塩でフェニルプタゾン、並びに質素として許容されるその塩があ

【0070】好来しいNSAIDは特にインドメタシン
のあるが、それ以外ではアセチルサリチル機、ジクロフ
ェナック、フェンプフェン、フルル
ビブロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプ
ロキセン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリンダ
ック及びトルメチンが4半ましい。

[0071] 式1の化合物を含む原準制度物は実に、欧 素特計第138,481号(1985年4月24円)、 欧州特許第135,394号(1984年8月8日)、 欧州特許第136,893号(1985年4月10 1)、欧州特許第140,799目(1985年5月8 日)に開示されたようなロイコトリエン生合成の頭害物 関を含有し得る。これもの特許の記蔵内容は本明原書に 全まれるものとする。

【0072】式1の社会物はまた。 軟棉精許第106

5 6 5 号 (19 8 4 年 4 月 2 6 目) と野療密系売買 1 0 4 . 8 8 5 号 (19 8 4 年 4 月 4 日) と開水されたようなロイコトリエン拮抗物度、及び、欧州等資油輸売 5 6, 17 2 号 (19 8 2 年 7 月 2 日) 、 競略 1 8 6 0 号 (19 8 2 年 6 月 1 0 日) 、 更明转譜第 2 , 0 5 8 . 7 8 5 号 (19 8 1 年 4 月 1 5 日) 、 原研 対策 4 九 ま 5 な 当 実牌で公知の11 イコトリエン対抗物質と併用と得る。 上 2 2 少時許及び軽計出解の記載内容は 本明細書に含まれるものとする。

18

- 【0073】式1の化合物を含む医薬網成物は更に第二 有効成分として、欧州特許第11,067号(1980 年5月28日) に農水されているようなプロスタグラン ジン拮抗物質、または米原特許第4、237、160号に 脚示されているようなトロンボキサン拮抗物質を含有し 得る。総成物はまた、米国特許第4.325.961号に 脚点されている a … フルオロメチルヒスチジンのようた ヒスチジンデカルボキシラーゼ側内物質を含有し得る。 式1の化合物はまた、欧州特許第40,696号(19 81年12月2日) に記載のアセタマゾール、アミノチ アジアゾール、米国特許第4,283,408号、第4. 362,736号。第4,394,508号に記載のベナ ドリル、シメチジン、ファモチジン、フラマミン、ヒス タジル、フェネルガン、ラニチジン、テルフェナジンな どのような目:または日:一受容体拮抗物質と併用しても 行利である。医薬組成物はまた、米国場所第4.255. 431号に脚屋されたオメブラゾールのようなド・/ 日上 ATPアーゼ間密物質を含有し得る。式1の化合物は また、英国特许第1.144.905 (2011年1144.9) 0.6号に記載されているような1.3-ピス(2-カル ボキシークロモンハ5ーイルオキシ) -2-ヒドロキシ プロパン及び近縁化合物のような多くの細胞安定化剤と 併用しても有効である。例の有用な医薬剝減物は、式1 の化合物を、メチセルジドのようなセロトニン拮抗物 Mt. Nature, Vol.316, 126~131 夏、1985に記載されたセロトニン招抗物質などと組 合せて含行する。この文節で引用した文献の記載内容は 本明細者に含まれるものとする。 【0074】別の有利な医薬組成物は、式1の化合物
- 10074月が924程4次率額減減は、我1のだけ物 表、イプラトロビウムアロミドのような表面コン企用 9 級、多据抗物級サルプタモール、メタブロテレノール、 デルプタリン、コリンテオフィリナートとびないンプロフ イリンのような抗喘息減、ニフェジピン、ジルテアゼ ム、ニトレンジピン、ペラハミル、ニモジピン、フェロ ジピンのような力か少りからが表がまった。コージピンのような力か少りから ド、ヒドロコルチソン、メチルプレドニソロン、ペータ メタソン、デキリメタソン、ベクロメタソンなどと其に 含むしてもよい。
- 【0075】本が別化合物を以下の方法で製造し得る。 sa 温度はでである。

【0076】 出登物質であるメトキシフェニルヒドラジ ン11は市販のものでもよく、または化学支軽にアセト アミドフェノールXXV [として記載されているもので もよい。出発物質であるベンジルフェニルヒドラジント 1.1を欧州特許第166.591号(171021A) に記載の方法で製造し、ケトン1V及びXXX1を欧州 特許第166,591号及び欧州特許第275,667号 (17496 IA) に記載の方法で製造する。2- (ハ ロメチル) キノリンVllは、「Ouincline si, Paris I & II, G Jones (E D.) . John Wiley & Sons, Toro n to、1977及び1982に記載の方法によって得 られる。果た、対応する2ーメチルキノリンのハロゲン 化による化合物VIIの製造もJonesの文献に記載 されている。ハロゲン化ペンジル (R®) 2PbCH2-Halは容易に製造でき、この種の多くの化合物が米国 特が第4.808.608以(1732318)のような 先行技術文献に記載されている。化合物V 1 1 中のH a LATE (RIE) > PhCIb -- Hall (0) HalkCl. 日・出たは上を示す。

は15人は1をかり。
10077] インドールの多くの合成方法が化学文献に 公知である。例えば、「Heterocyrlic c ompounds」、Volume 5、Parts I、 II、II、JI JU JI JOU I bhan (E d.)、Interscience、J. Wiley & Sons、N.Y、1979及び「The Chem istry of Indoles」、R.J Sund berg、Academic Press、N.Y、1 970を影響するとよい。最も背板した合成方法の1つ は下ischer Indole Synthesis 20 として知られており、方法に関する以下の表表ではこの 方法を「Fischer」と契約している。 [0078] 神々の方法において、中間体及位最終生成 物中の一くの月接近であり、基本的の代表的なり、

例えば一CONHS (O)・R<sup>2</sup>、一NHS (O)
\*R<sup>2</sup>、一CONFERE、一CHO 日本たはテトラブ
ルーラーイルに、米国転替電イ 808、60 89 (17
3231B) に記載の方法によって変換し行る。彼から
プロドラッグ形態 (Oが一COs R<sup>2</sup>) にするために
は、例えば欧州特許第104、885号 (168301A) の方法を使用し得る。

【0079】種々の写能基(Fr、Rペ、Y、O、など) を、行なわれるビア製理と適合するように選択しなけれ ばならないことは当業者に明らかであるう。このような 適合性は、保護庫によって得られることもしばしばあ

はならないことは当業者に切らかでのろう。このような 適合性は、保護権によって得られることもしばしばあ り、反応予則における特定の変更によって得られること もある。

【0080】 限やが5- 取7のとき、m~クロコ減な臭売 酸またはモノベルオキシフタル酸またはオキソンのよう 衣能化剤を1項塩または2号追加いてスルフィドを敷化 することによって対応するスルホキシド及びスルホンを 調製し得る(Trost、J.Org、Chem., 10 88、532 pt)。

【0081】以下の方法の多くは、エステル官能基の場 爆性加水分解によって対応するカルボン機を得るステッ プを含む。どの場合にも、塩酸、緑酸、酢酸、トリフル オロ精酸のような適当な酸で反応社合物を機性化するこ とによって避難熱が得られる。

【6082】 化合物6、10、11、16、17、19、23、24、27、28及びそれらの値解体エステルはすべて、本発明の式1の化合物の例である。

【0083】ローマ数字(<u>IV、V、X.IV、XXV</u> 1、<u>XXXI</u>及び<u>XXXV</u>)によって指定されている化 20 合物は公知であり、被刑務計算419.049以に任合 物に対応する。裁特許の起報は本明報書に含まれるもの とする。

[0084] [68]

#### 方法1

方猛1 エーデル、THF、ヘキサン、トルエンまたはその混合 物のような適当な溶媒中で水素化アルミニウムリチウ ム、ホウ水素化ナトリウム、DIBAL一日のような深 元剤によってカルボキシ誘導体1を設定してアルコール 2を得る。当業界で公知の方法によって2のアルコール 官能基をハロゲン化物またはスルホネートエステル(メ 40 アセトン、アセトニトリルまたはDMFのような適当な シラート、トシラート、トリプラート、など)のような 適当な脱離基(1.G) に変換して中間体3を生成する。 PB塩化炭素、ペンゼンなどの適当な溶媒中でNCSまた はNBSのようなハロゲン化剤と共に加熱してメチル化 合物HetーCHaをハロケン化することによって3の 石川なサブグループを製造し得る。

【0085】エーデル、アセトニトリル。THFまたは

這様の溶媒中でトリフェニルホスフィンと3とを反応さ せてホスホニウム塩4を生成する。ホスホニウム塩4の 反応性に応じて化合物 4 を E to N、水素化ナトリウ ム、プチルリチウムまたはアルコキシドのような塩基で 処理することによってイリド5に変換する。

100861 522

溶媒中で炭酸カリウムまたは影響セシウムのようた適当 な塩基の存在下に化合物3をフェノールX I Vと反応さ せて化合物6を生成し、この化合物6を標準手順によっ て対応するカルボン酸に変換し得る。

[0087] [(b9]

23

Z.iA. 3.

方提3

DMドまたはNMPのような機性溶媒中で炭酸カリウム のような原検曳またはアルカリを国水素化物を出写とし で使用して適当なNーアセチル化アミノフェノール<u>メメ</u> VIと3とを皮皮させる。特色れたアセトアニリド<u>7</u>を 標準場局性条件、好ましくは環境下のアルコール性水酸 化力リウムを用いて配アセチル化してアニリン誘導体8 を生成する。水性媒体中のナトリウムハイドロウルファ イトを用いた中間ジアゾニウム塩の適逆によってアニリ

ン誘爆体8をヒドラジン類似体りに変換する。

【0088】実に、ケトン【火によるFischerィ バトール化を用いてヒドラジン9を処理して化合物10 を生成し、次いでTHF中のKIMD5またはDMF中 のNaHのような適当な塩基とR\*ーHalとを用いて 化合物10のインドール発素をアルキル化して化合物1 を得る。

[0.089] [0.10]

40

方纸4

方法.4 ジクロロメタン中のピリジンのような電媒中のトリフル セロメチルスルホン億無水物(『「:0)で処理することによってインドールフェノールメーVをフェノールトリフラート 2 にま 変換する。 一般で以来客所気中の危機 バラジウム販売使用ドビフェノールトリフラートをカル ボキシメチル化して化合物13とする。1,1…ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン)のようなホスフィンリガンドがこの反応を促出する。毎年の水流を物設で 利によってカルボキメチル化インドールを選元する。加 水分解エステルに対して『HF中の DIBAL 世紀 便1 旧するのが便利である。選長したカルビノール 19返費!

①を代表的溶散であるメチレンクロリド中の下酸化マンガンによって蒸貨機化してホルミル化誘導体1.5を得る。次に、目1日のようなエーテル系溶媒中の無水条件下に典等的には方法々にホオようなウィッチと記彙5を使用してカルボアニオン条件下にアルデヒド11をホモリが化する。この足配の温度は興寒的には一て0~~強温である。このようにしてインドールスチリル類似体(トランス)1.6が形成される。節能エチルルような内保溶解中の1.4を対していたりを表現によってスチリル系を更に変換して酸和化合物1.7を得る。【0090】【化11】

#### 左线 5

#### 方法5

方法5に示した手順で23及び24のような化合物1の インドールチオ類似体を適宜測製する。 CIIx Claのよ うな塩素化溶媒中のBBraによって化合物Vを処理し て、メチルエーテル及びインドールドーベンジル基の双 方を開製し、生成物を環化してインドールラクタム18 とする。この化合物をN Nージメチルチオカルバモイ ルインドール19として誘導体化し、次いで200℃よ りも高温で熱転位してN.Nージメチルカルパモイルチ オインドール誘導体20とする。加熱の特続時間次第で は、ジチオール化 (R\*=-S-t-Bu→R\* II) も 40 【代12】

生じ得る。強助基、代表的にはメタノール中のナトリウ ムメトキシドを用いて20を無水分解し得る。この反応 中に自発的にジスルフィド21が形成される。水性ジオ キサン中のトリフェニルホスフィンを用いて81を還元 すると22が生成される。有機塩基の無燥作用下に、適 行置換した誘導体3に2.2を紹介する。興程的には、メ チレンクロリドのような有機溶媒中のトリエチルアミン を使用する。方法3に記載の標準条件下でインドール2 3をN一置換誘導体24に変換する。 [0091]

39

# st 6

## 方法6

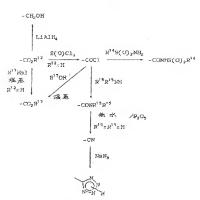
XXX Iのような種々のケトンとのFischeょ反応 によってにドラジン型を表別表インドールを直接変数し 50 初る。方述3に記載の条件でインドールをNーアルキル ゼしてheiーメトキシインドールアルカノエートエス テル2 Sを生成する。ジエチルエーテルのようなエーテ ル溶験中のアルキルマグネックムハロゲン化物を用いた グリニャール条件または下HFのようなエーテル溶験中 の水素化アルミニウムリテウムの使用によってエステル

2.5をケトンまたはカルビノールに変換する。このよう に生成されたカルビノール2.7を収上、TIFのような 電写在線型中電場として水系化ナトリウムを使用して ハロエステルXXXVと反応させて水発明のエステル化 合物に変換、程念、火いでエステルを加水分解すると、 本質明の確化合物2.8が担ちれる。

[0092] [[613]

40

32



1 出ー スポ 2 出ーデトラゾール -5-イル

### 方法?

人手容易なカルボン酸誘導体-CO2 RP を出発物数と した種々の()の製法を方法7にまとめる。示された反応 の多くが可逆的であることは当業者に容易に理解されよ う。従って、例えば、一CN基はアミド及びカルボン鞍 宇能具を刺髪するための出発物質として使用し得る。方 30 0 гоя t 6 1983 & 1986; 法でに示すた応及びスルホンプミド基 (-S (O)→N HRパ)の合成方法は当業界でよく知られている。 例え ほ、以下の文献を参照するとよい: 1 1. March、 Advanced Organic Chemistr

y, 3rd ed., J. Wiley and Son s, Toronio, 1985; 2.S.R. Sandl er and W.Karo, Organic Fun ctional Group Preparation s. I & II. Academic Press, T 代表的化合物

表」は本発明の代表的化合物を示す。

[0093] [ [ 1 ]

₹ I
$\mathbb{R}^5$
$\mathbb{P}_{1}\mathbb{K}_{5}^{-}\mathbb{H}^{L}-\mathbb{X}_{5}^{-}\underbrace{\left(\bigcap_{N}\mathbb{K}_{1}\mathbb{K}_{1}\right)^{b}}_{\mathbb{N}}\mathbb{C}H^{5}-\mathbb{A}^{L}\cdot\left(\bigcap_{N}\mathbb{K}_{1}\mathbb{K}_{1}\right)^{b}\mathbb{K}^{L}$
₹ <sup>8</sup> Ia
1.0

ξx	83/8	de .	Xª	82	×s	Y-{CR <sup>75</sup> 8 <sup>11</sup> } <sub>p</sub> -Q
Fe.	·					
1	K/K	57275-62	enge	Subulti	CH2Ph-sa-C3	C(Ne) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> K
ŧ	7-He/K	1.8- ナフチリジンルール	- ६३६,०	S-1-90	CityPhose-CONE	C(He)zMIS40}zM
3	4 25 3 77	419> -4 10	CH2S	No	digitis-4-CI	C(ne) coss
4	868	コンドクジン 5. ちルー	ENeCH	1-1-80	CH <sub>2</sub> Ph=3-CH	E(He)2Cb3H
\$	85/le	インドリジング イル	CHZCHZ	5-1-84	CH2P%-3-CK	EENHIGOON .
ś	94%	Killethar an	Cilgo	COCH2-E-BU	CHIPMACK,	DIE_C.(15+)_035
7	6~53/8	4452-16.2-03. E4622-18. 14	cuzo	SPK	012-3-16-5-5(0)2 <sup>No</sup>	
8	874	1.プーナッチリジン・2.40	OK20	3-2-80	EN <sub>2</sub> Ph.d.E1	£(Mr)2002H
9	974	ころい ナッチリジン・マックレ	Ot <sub>2</sub> 0	5-t-8v	CN <sub>2</sub> Ph-d-01	E(He)2082H
10	HIM	キノリン ふ イル	Olga	5-t-8e	CHyPhilaict	C(He) 2CS2N
11	14/19	4192 a 14	Dig0	5-1-8v	CH3Phad-C1	Eth-1,cg2H
17	K/86	キノキサリン・ル・イル	CH <sub>2</sub> 0	5-6-60	DQPh-4-CI	C(Nel, LO, M
13	3578	1.82 ナッチリジン でん	CHye	5-1-00	CR2Ph-4-CI	C(Ne) 2002H
14	H/N	1895/11,2-63. 1515/2-2- 110	CHŽS	\$~!-&a	ENZPA-4-ES	C(Me)2CU2R
15	H/H	キノキキリン・セ・イル	E420	COSN <sub>2</sub> -t-8-	(H <sub>2</sub> Ph-4-C)	C(Ne2 <sub>2</sub> C0 <sub>3</sub> ir
16	H2H				CHyPto-4-C)	C(Re3 <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H

#### 生物学的活性の測定アッセイ

民1の化合物の哺乳類ロイコトリエン生合成限害活性を 制定するために以下のアッセイを用いて試験し得る。 【0094】ラット戦能内多形核(FMN)白血球ア2 セイ

エーテル麻酔したラットに8m1.のカゼイン酸ナトリウ ム縣攤液 (水約50ml中に6g) を注射 (胸腔内) す る。15~24時間後、ラットを殺し(CO<sub>2</sub>)、腹腔 の細胞を20mlのバッファ (NaOHでnH7.4に 週盤した30mMのHEPESを含有するイーグルME M均地)で洗浄することによって回収する。糊除をペレ ット化し (350×g、5分開)、激しく撥搾しながら パッファに再懸濁させ、レンズ紙で濾過し、再遠心し、 最後に、10能能/ml.でパッファに再懸濁させる。P MN繁階液の500mlのアリコートと被検化合物とを 37℃で2分間ブレインキュベートし、次いで、10m MのA-23187を添加する、懸濁液を更に4分間搜 搾し、第2の500mLのPMNに37℃でアリコート を添加することによってLTBa含量をパイオアッセイ する。第1のインキュペーションで産生されたLTB: は第2のPMNを凝集させるので、これを光透路の変化 によって測定する、アッセイアリコートのサイズは、未 処理対照に対する透過変化が最大値より小さい前(通常 so

は一70%)を与えるように選択する。LTB1形成の 顕著第巻、サンブル中の透過変化と化合物非常得対照中 36 の透過変化との割舎から計算する。

【0095】 ヒト多形核 (PMN) 白血球LTB。アッ

セイ A. ヒトPMNの課題。 1 週間前から薬を使用していな い有末供命者から前離前部の静斷な刺によってヒト血湯 を採取する。血液を育ちに10%(v/v)カエン微三 ナトリウム (0.13M) または5% (v/v) ナトリ ウムへバリン (1000IU/tol) に添加する。Bo yum (Scand. J. Clin l.ab. Inves 1.. 21 (supp 97), 77 (1968) ) に記 微されているように、赤魚塚のデキストラン沈降、次い T. Ficoli-Hypaque (H#1.077) を用いた遂心によって、抗凝切非濟からPMNを単維す る。Tェisバッファ (pH7.65) 中の塩化アンモ ニウム(0,16M)との接触後の溶解によって複雑症 血球を除去し、Ca2 (1.4mM) とMg2 (0.7m M) とを含むpH7.4のHEPES (15mM) 網額 Hanks平衡塩溶液にPMNを5×102細胞/mt で再懸濁させる。トリバンブルー構築法によって生存率 在評価する。

【0096】 B. L.T.B. の生成及びラジオイムノアッセ

1.

【0097】PMN(0.5ml:2.5×10<sup>4</sup>棚配) をプラステック管に入れ、原管限度の破壊化合物または 契照としてピウル(DMS)、最軽微度の2%)と 共にインキュペート(37℃、2分間)する。カルシウ ムイオプマナアA23187(最軽微度10mM)を能 加するかまたは対照サンプルにはピヒクルを協加してL TBの合成を開始させ、37℃で5分間維持する。次 いで、浴タメノール(0.25ml)を活加して反応を 終了させ、全FMN反返路合物のサンブルを取り出して LTBのウラジオイムノア・サイ本を取り出して LTBのウラジオイムノア・サイ本イを行なう。

【0098】 ラジオイムノアッセイバッファ (RIAバ ッファ) (リン機カリウム 1 mM: EDTAニナトリウ A0.1mM; Thimerosal 0.025mM; ゼラチン0.1%、pH 7.3) 中の既知濃度のLTB ○標品のサンプル(50ml)またはRIAバッファで 1:1に希釈したPMN反応混合物を反応管に添加す る。次に、 亨田J ーしTB: (100mLのRIAパッ ファロで10nCl)としてBa---柏面器(RIAバッ ファ中の1:3000の希釈液100mL) とを添加 し、管を激しく躊躇する。 4 ℃で "夜インキュベーショ ンすることによって反応体を平衡化させる。遊総LTB (から抗体結合)、TB(を分離するために、活性炭(0) 25%デキストランT-70を含むRIAパッファ中の 3%活作段)のアリコート (50mL) を添加し、管を 激しく影響させ、室港で10分間静潤した後で遠心する (1500×g;10分;4℃)。抗体結合LTB\*を 含有する上清をバイアルに頻適し、Acuasol 2 (4m)。)を添加する。液体シンチレーションスペクト ロメトリイによって放射能を定局する。抗血清の特別性 30 及び処理の機能はRokach他によって記載されてい & (Prostagandins Leukotrie nes and Medicine, 1984, 13, 21.)。被検及び対照用サンプル(約20ng/10<sup>a</sup> 細胞) 中で産生されたLTB:の量を計算する。4パラ メ…タアルゴリズムを用いて報舎用量…反応曲線を作成 し、これらの曲線から1 Csc の顔を決定する。 【0099】福息ラットアッセイ

福息ラット系の近股交配ラットを用いる。 離 (190~ 250g) 及び離 (260~400g) の双方を用い

【0100】結晶化し環球乾燥した解アルブミン(F A)、グレードVをSigms Chemical F O、St.Louisから入手する。水酸化アルドニウ ムをRogis Chemical Company、 Chicagoから入手する。メチセルジドニマレイン 概塩をSandoz Ltd.、Baselから入手する。

【0101】内部寸法10×6×4インチの透明プラス チック箱の中で抗原刺激しその後の呼吸を記録する。箱 50 の蓋は首服自在である。使用中の箱をすつのクランプで 所定位置にしっからと固定し、ソフトラパーカスケット によって気密シールを保持する。室の各末端の中央に気 術シールを介してDoVIIbissネプライザー(N a.40) を挿入する。箱の各未燃も出口を有してい る。箱の一端にFleisch No.0000の呼吸 速度描写計を挿入し、Gtass容積測定圧力変換器 (PT5-A) に接続し、変換器を適当なカプラーを介 LTBeckmanType R Dynograph に接続する。抗原のエアゾール化中は、出口を開いて呼 吸煙療法(は)を密から協議する。呼吸パターンの心臓中 は、出口を閉じて呼吸速度描写計を室に接続する。抗原 刺激のためには、3%の抗原を含む生理食塩水浴液2m しを各ネプライザーに入れ、10ps 1及び流速8リッ トルノ分で作動する小さいPotterダイヤフラムボ ンプから空気を送ってエアゾール化する。

【0102】 1mgのFAと200mgの水酸化アルミ ニウムとを生理食塩水溶液中に含む幾濁液1mlを注射 (皮下注射) することによってラットを感作する。これ ちのラットを感作後12~24日の間に使用する。 広答 からセロトニン成分を除去するために、エアゾール抗殺 刺激の5分前に3.0mg/kgのメチセルジドの辞法 によってラットを前処理する。次いで、3%のEAを含 む生理食塩水溶液のエアゾールを正確に 1 分開ラットに **咋霧し、ラットの呼吸プロフィルを**更に30分間記録す る。呼吸記録から呼吸困難症状の持続時期を創定する。 【0103】化合物は通常は、抗原刺激の1~4時間前 に経口投与するかまたは抗原制酸の2分前に静注する。 これらの化合物を生理食塩水溶液もしくは1%メトセル (methocel) に溶解させるかまたは1%メトセ ルに緊溺させる。注入量は1ml/kg(静注)または 10ml./kg (経口) である。経口処理の前にラット を一夜絶食させる。化合物の活性を、呼吸困難症状の持 **続時間を短縮する能力として、ビヒクル処理した対照群** との比較によって決定する。通常は、化合物の一選用請 を試験し、EDsoを決定する。EDsoは症状の特績を5 0%阻害する薬用器 (mg/kg) と定義される。 701041

【実施術】本発明を以下の非限定実施例で更に誤明する。温度はすべてでである。

[0105] 學順体

※契約1:メチルー3ー(1-(4-クロロベンジル)・・3・メチルー5・セドロキシーインドルー2ーイル]・・2・2・ジメチルプロバノエート

- 20 Tの 2 Om L の C II > C 1 > 中の 1 . 0 5 g (2 7 mm o 1 1 の 3 - (1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 5 - メトキシインドルー 2 - イル) ー 2 . 2 ー ジメチルプロペン酸 (欧州智寿第166.591号、東 護明 2 2 ) と 8 0 0 µ L の エクンチオール (1 0 mm o 1) の 溶液 (2 . 2 . 1 7 g (16 mm o 1) の A I C 1 s

を少量すつ添加した。反応液が淡粒色に変化し、室温で 一夜撹拌した。朝になって反応を終了させ(ilc)。 1 NのHCト溶液に注ぎ、CIJ2C 12で3回抽出した。 有機層を含わせてブラインで洗浄し、乾燥(MgS (い) し、濾過した。濾液を蒸発させ、残留シロップ (680mg) に20mlのE12()を添加し、次いで ジアゾメタンのエーテル溶液を添加した。溶媒を蒸発さ せると、母標題化合物が得られた。これを更に精製しな いで以後のステップで使用した。

[0108] H NMR (250MHz.CDC 13) : 87.3-7.15 (m,3H,芳香族): 6.96 (m. 117. 汽香族) (6.70 (m. 3H. 汽香族) (5. 34 (s,2H,N-CHz); 4.8-4.5 (m,1H, -OH) : 3.76 (s,3H,-CO2Me) : 3.12 (s.2H,2-CHz);2.40(s,3H,3-M e) :1.44 (s.6H.C (Me) 2) ..

【0107】 凝製物2:メチルー3- [1-(4-クロ ロベンジル) -3-(1-プチルチオ) -5-ヒドロキ シインドル…2、イル》-2、2-ジメチルプロバノエ ....

微州特許第419,049号、実施例1、ステップCに 記載の方法で標題化合物を調整した。

【0108】繝穀物3:3-〔1-(4-クロロベンジ ル) -3-(1-ブチルチオ) …5--ヒドロキシインド ルー2ーイル 1ー2、2ージメチルプロパン酸 0°CのDMF (1050mL) 中のLiH (12.6 g) とHMPA(105ml)との混合物に2~メチル -2-プロパンチオール (178ml)を添加した。混 合物を密温で30分間攪拌し、次いでDMF(450m L) 中の3- (1- (4-クロロベンジル) --3-- (1 30 ープチルチオ) - 5 メトキシンドルー2ーイル) -2.2~ジメチルプロパン酸メチルエステル(150

g) (欧州特許第419.049日、実飾例1、ステッ プA)をゆっくりと添加した。混合物を150℃までゆ っくりと加熱し、この維度で18時間維持した。容温に 冷却後、上濱原を傾腐し、残渣をHzOに溶解し、IN のHCIで酸性化し、KizOで2回抽出し、プライン で2回洗浄し、MRSO+で乾燥し、濾過し、蒸発乾雨 すると標類化合物が得られた。

【0109】調製物4:3-[1-(4-クロロベンジ 40 ル) -3- (t-ブチルチオ) -5-ヒドロキシインド ルー2ーイル! -2.2-ジメチルプロパン酸アリルエ ステル

課製ステップ3で得られた化合物 (150g) をDMF (1.21) に溶解し、次いで溶液を氷水浴で冷却し

た、この約級に Kx C O<sub>2</sub> (138g) を少量ずつ添加 し、総合物を30分間掛拌した。アリルプロミド(16 2g)を添加し、水浴を除去し、混合物を18時間推推 した。混合物に水性NH(C)を添加し、EtzOで抽出 した。有機層をHz O及びプラインで洗浄し、M g S O 4 50 液に、N -- クロロスタシンイミド (4.2 p) 及び過剰

て乾燥し、濾過し、蒸発乾渇した。シリカゲルクロマト グラフィーで箱製すると標題化合物が得られた:m-p 150~151°C.

【0110】実施例1

3- (1-(4-クロロベンジル) -3-(tープチル チオ) -5- (イソキノリン-3-イルメトキシ) イン ドルー2ーイル) -2,2-ジメチルプロバン酸ステッ プ1:3- (1- (4-クロロベンジル) -3- (1-プチルチオ) -5-- (イソキノリン・3-イルメトキ

15 シ) インドルー2ーイル) -- 2 2 -- ジメチルプロバン 酸アリルエステル

DMF (3mL) B7fCH; CN (3mL) 4003-(1-(4-クロロベンジル) -3-(tープチルチ オ) …5…ヒドロキシインドル…2…イル] -2,2-ジメチルブロバン酸アリルエステル (15thmg) (調 製物4), CsCOs (202mg) 及び3…クロロメ チルイソキノリン (66mg) の組合物を65℃で4時 間加熱した。室温に冷却後、混合物にHr Oを添加し、 EIOAcで2回抽出した。有機層を合わせてプライン

で2回洗浄し、MeSOrで乾燥し、繊維して蒸発放回 した。ヘキサン中の15%を10Acを浴出剤として出 いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残酷を精製 すると174mgの機態化合物が得られた。この化合物 をそのまま次のステップで使用した。

【0111】ステップ2:3-(1-(4-クロロベン ジル) -3 - (1 - プチルチオ) -5 - (イソキノリン -3-イルメトキシ) インドル-2-イル) -2.2-ジメチルプロパン酸

ステップ1の化合物 (174mg) をTHF (5m L) MeOH (3mt) INOLIOH (1.3m し) に溶解し、65℃で1時間加熱した。安温に冷却 後、源合物を1NのHC1で維件化し、E1OAcで抽 出した。有機網をプラインで洗浄し、Mg5Ocで乾燥 し、濾過し、蒸発乾竭した。1:1のE10Ac/ヘキ サンでまず溶出し次いでこの溶媒に5%HOAcを添加 するシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製 した、標類化合物(126mg)が白色固体として得ら れた; m.n.227.5~228.5℃。

[0112] 尖施例8

m.p. - 205~207°C. 【0113】 金藤優り

> 3 -- (1 -- (4 -- クロロベンジル) -3 -- (エープチル チオ) …5…(1.6ーナフチリジンー2ーイルメトキ シェインドルー2ーイルミー2.2ージメチルプロパン 徳

> ステップ1:2-クロロメチル・1.6-ナフチリジン CC1((230mL) 中の2-メチル-1.5-ナプチ リジン (B.M Hawes, L.Heteroc.Che m.11(2)、151(1974)) (3.8g) の物

39

化ペンゾイル (320mg) を添加した。混合物を2つ の150ワットのスポットライトで還流下に4時間照射 した。違いで混合物を容温まで冷却し、基発動制し、酵 郷エチル:トルエン(1:1)を溶出剤として用いたフ ラッシュシリカゲルでクロマトグラフィー処理すると維 度80%の標準化合物が得られた。これをそのまま次の ステップで使用した。

【0114】ステップ2:メチル3~ (1~ (4~クロ ロベンジル) -3~(1…ブチルチオ) ~5~(1.6 ーナフチリジン・2 --- イルメトキシ) インドルー2ーイ 10

ル) -2,2-ジメチルプロパノエート

アセトニトリル (5mL) 中の3- [1-(4-クロロ ペンジル) -3-(1-プチルチオ) -5-ヒドロキシ インドルー? -イル !- 2 . 2 - ジメチルプロバノエー ト (欧州特許第419.049号、3月27日、199 1年、実施例1、ステップ3) (350mg) の溶液 に、CsaCOs (480mg) とステップ1で得られた 純度80%のハロゲン化物(180mg)とを添加し た、混合物を実温で18時間機能し、次いで混合物を2 (2×50mL) で抽出し、プライン (50mL) で洗 浄し、乾燥(MgSOa)し、蒸発乾回した。酢嗽エチ ル:トルエン(2:3)を溶消剤として用いたフラッシ ュシリカゲルで残渣をクロマトグラフィー処理すると標 遊化合物が白色固体として得られた; m.p. 152~1 5 5 °C.

【0115】ステップ3:3…〔1…〔4ークロロベン ジル) ~3~ (1~ブチルチオ) ~5~ (1.6-ナフ チリジン…?…イルメトキシ)インドル…?ーイル)ー 2.2 - ジメチルプロパン酸

ステップ2で得られた化合物(280mg)をTHF (3 ml.) , MeOH (1.5 ml.) , 2NOL1OH (0.27ml,) に溶解し70℃で6時間加熱すること によって加水分解した。溶液を室温に冷却し、HaO (50ml)で希釈し、水酢酸でpH5に酸性化し、次 いて25%水性NH4OAc (50ml)で希釈した。 混合物を削削エチル (3×50ml.) で抽出し、プライ ン (50 ml.) で洗浄し、乾燥 (Mg S On) した。溶 液を爆発範囲し、トルエン (50mL) と同時蒸発させ ると標題化合物である機が自色層体として得られた; m. n. 2 0 4 °C (32NY) -

[0]16] 実施例10 м. р. 215~217℃. [0117] 実施例11

m. p. = 230℃ (分配) =

【0118】 実練網12

3- (1- (4-クロロペンジル) -3 · (エープチル チオ) - 5~ (キノキサリン-2ーイルメトキシ) イン ドルー2ーイル 2、2ージメチルプロバン酸炭施網 9、ステップ2の2ークロロメチル…1,6ーナフチリ ジンに代えて、2-クロロメチルキノキサリン(G.E. Jeromin, Chem.Ber.1987, 120 (4)、649)を用い、実施例9のステップ2及び3 に記載の手鎖で処理すると、標準化合物が関体として得 51th: m. p. 216~219%

【0 | 1 9】 実施例 1 3

3- (1- (4-クロロベンジル) -3-(1 プチル チオ) -5-(1.8-ナフチリジン-2-イルメトキ シ) インドルー2ーイル] -2,2ージメチルプロパン

ステップ1:2-クロロメチル…1.8-ナフチリジン CC 1x中の2-メチルー1.8-ナフチリジン(Che m.Pharm.Bull., 19, 1857 (197 5%水性NHz()Ac(50mL)に注ぎ、機能エチル 20 1)), Nークロロスクシンイミド(1.1当時)及び 触媒量の過酸化ペンゾイルの溶液を225ワットのラン プで環流下に 5時間照解した。冷却後、周休を濾過し、 議論を接発乾却した。料残渣をクロマトグラフィー 処理

> 【0120】ステップ2:3--(1--(4 クロロベン ジル) -3-(1-ブチルチオ) -5-(1.8-ナフ チリジン--2-イルメトキシ) インドルース イル) --2.2 -- ジメチルプロパン酸

実施削9、ステップ2の2…クロロメチルー1.6ーナ フチリジンに代えて、2-クロロメチルー1,8-ナツ チリジンを用い、実施側9のステップと及び3に記載の 予順で処理すると、機類化合物が固体として得られた: m.p.122 C.

【0121】実施例14

すると機関化合物が得られた。

THE NMR (3 GOMBLE, CDs COCD) 181. 18 (s,9H), 1.21 (s,6H), 3.35 (b s,2H), 5,28 (s,2H), 5,55 (s,2 H) , 6.8~6.9 (m,4H) , 7.2~7.3 (m,4 II) , 7 35 (s, | H) , 7 5 (d, | H) , 7.8 40 6 (s.1H), 8.43ppm (dd.1H). 【0122】 定施例15

m.n.=186~188℃(分解)。 【0123】実施照16 m.n.=176~180℃(分解)。

## フロントページの総合

51) Inc.C1.6	識別記号	行内整理器号	F	技術表示簡用
A 6 1 K 31/47	AAH			
	ACB			
	AGJ			
	ACV			
31/495	ABU			
C 0 7 D 401/12	209			
403/12	2 0 9			
471/04	108	1		
	113			
	114	+		

(72) 発明者 ジヨン・エイチ・ハツチンソン カナダ間、エイチ・3・エイチ・1・デイー・6、ケベツク、モントリオール、コート・デ・ネージユ・3455、アパートメント・394 (72)発明者 ミシエル・テリアン カナダ線、エイチ・?・アール・4・アール・2、ケベツク、ラバル、トウエンテイ フアースト・アベニュニ・944

(72)発射荷 ワシヤール・フルネット カナ資利、エイチ・7、エム・4・エス・ 7、ケベツク、ラバル、ビモン、ドウ・ランプール・1915